

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
8. Jg., S. 632—636, November 1970

Zum Mechanismus der Stimulierung der humoralen Antikörperbildung durch Polyanionen

Von T. DIAMANTSTEIN, B. WAGNER, I. BEYSE und M. V. ODENWALD

Aus dem Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 5. November 1970)

Es wurde der Einfluß des Polyanions Polyacrylsäure auf die humorale Antikörperbildung bei mit Schaferythrocyten immunisierten Mäusen untersucht. Die gegen die Schaferythrocyten gerichtete Antikörperbildung wurde mit zwei Methoden bestimmt:

1. Zählung der antikörperbildenden Zellen in der Milz.
2. Titration der zirkulierenden Antikörper im Serum.

Bei niedrigen Antigendosen, welche zu keiner signifikanten Primärantwort führen, konnte durch Polyacrylsäure eine nahezu optimale Immunantwort induziert werden. (Anstieg gegenüber Kontrolle auf das 100- bis 260fache.) Bei suboptimalen Antigendosen, welche zu einer gut meßbaren Primärantwort führten, wurde die Immunantwort durch das Polyanion ebenfalls signifikant erhöht. (Anstieg gegenüber Kontrolle auf das 3- bis 4fache.) Bei optimalen Antigendosen ist die Immunantwort durch das Polyanion nicht stimulierbar. Die Stimulierung der Immunantwort durch das Polyanion bei niedrigen Antigendosen ist in der gleichen Größenordnung auch bei thymektomierten Mäusen nachweisbar. Es werden die Mechanismen, die zur Induzierung beziehungsweise Stimulierung der Immunantwort durch Polyanionen führen können, diskutiert. Es wird die mögliche Signifikanz dieser Mechanismen zur Klärung der Rolle und Funktion der verschiedenen zur Antikörperbildung notwendigen kooperativen Zellen diskutiert.

The mechanism of the stimulation of humoral antibody formation by polyanions

The effect of the polyanion polyacrylic acid on humoral antibody synthesis was studied in mice immunised with sheep erythrocytes. The synthesis of antibodies against sheep erythrocytes was determined by counting antibody-forming cells in the spleen, and by titration of the antibody circulating in the serum.

With low doses of antigen, which alone induce no significant response, the presence of polyacrylic acid resulted in a nearly optimal response, giving values 100 to 260 times higher than the control. With suboptimal doses of antigen, which elicit an easily measurable primary response, the immuno-response is also significantly increased (3- to 4-fold) by the polyanion. At optimal doses of antigen, the polyanion has no stimulatory effect. The same order of stimulation of the immuno-response by the polyanion at low doses of antigen is demonstrable in thymectomised mice. Possible mechanisms for the induction or stimulation of the immuno-response by polyanions are discussed. The possible significance of these mechanisms in elucidating the role and function of the different cooperative cells necessary for the formation of antibodies is discussed.

Die zellulären Aspekte der Immunantwort sind bei der Maus ausführlich untersucht worden. Es zeigte sich, daß die Immunantwort die Kooperation von mindestens zwei oder auch mehr funktionell distinkten Zelltypen erfordert (1—6), wobei sowohl vom Knochenmark abstammende, in den Thymus eingewanderte und dort „geschulte“ Zellen, sogenannte T-Zellen, als auch vom Knochenmark abstammende Lymphocyten, sogenannte B-Zellen, erforderlich sind. Beide wandern in die sekundären lymphatischen Gewebe ein (7). Die T-Zellen sollen für den „Carrier“ eine gewisse Spezifität besitzen (8, 9), während die B-Zellen Antikörper- oder antikörperähnliche Rezeptoren für die betreffenden am „Carrier“ sitzenden Determinanten besitzen (10—12). Die B-Zellen erwiesen sich als die Zellen, die nach Antigenkontakt durch Differenzierung und Proliferation zu antikörperbildenden Zellen werden (13, 14). Die T-Zellen sollen als sogenannte „Helferzellen“ funktionieren in dem Sinne, daß „antigen bridged“ T- und B-Zellen für die Induktion der Immunantwort notwendig sein sollen (9). Abgesehen von dem von FISHMAN und ADLER (15) beschriebenen System scheinen Makrophagen jedoch eine unspezifische Rolle zu spielen (16); die Frage, ob sie zu einer „normalen“

Immunantwort notwendig sind oder nicht, ist bis heute nicht eindeutig geklärt.

Verabreicht man neugeborenen Mäusen ein Antigen gleichzeitig mit Oligodesoxyribonucleinsäuren, so setzt die Antikörperbildung früher als bei den entsprechenden Kontrolltieren ein (17), ohne allerdings zu einer erhöhten Immunantwort zum Zeitpunkt der maximalen Antikörperbildung zu führen. Auch doppelsträngige Homopolymere, wie Polyadenyl-Polyuridylsäure sind sowohl bei neugeborenen als auch bei erwachsenen Mäusen (18, 19) zu einem ähnlichen Effekt befähigt. MOZES und Mitarbeiter (20) berichteten, daß Polyadenyl-Polyuridylsäure in der Lage ist, einen genetisch bedingten, gegen ein künstliches Antigen „niedrig Antworter“-Mäusestamm zu einer annähernd normalen Immunantwort zu veranlassen, während ein gegen dasselbe Antigen „hoch Antworter“-Stamm nur zu einer geringfügigen Erhöhung der Immunantwort angeregt werden konnte.

Ausgehend von der Gemeinsamkeit der chemischen Natur von Polyribonucleinsäuren und künstlichen Homopolymeren dieses Typs — sie sind alle als Polyanionen zu betrachten — haben wir den Einfluß eines einfachen Polyanions, nämlich von Polyacrylsäure, auf die Anti-

körperbildung untersucht und feststellen können, daß die polyanionische Natur dieser Substanzen für die beobachteten Effekte verantwortlich zu machen ist. Polyacrylsäure führt analog zu den oben erwähnten Substanzen auch bei „hoch Antwörter“-Tieren zu einem verfrühten Einsetzen der Antikörperbildung sowohl bei der Maus als auch bei der Ratte, darüber hinaus aber auch zu einer drei- bis vierfachen Erhöhung der Immunantwort zum Zeitpunkt der maximalen Antikörperbildung bei der Maus und zu einer fünf- bis zehnfachen Erhöhung des Antikörpertiters bei der Ratte (21). In dieser Arbeit wird über die weitere Untersuchung des Einflusses dieses Polyanions auf die Antikörperbildung bei der Maus berichtet, wobei auf die mögliche Bedeutung der Befunde für die Mechanismen der Antikörperbildung hingewiesen wird.

Material und Methoden

Als Versuchstiere dienten 8–9 Wochen alte NMRI/HAN Mäuse beiderlei Geschlechts. Drei Gruppen von Tieren wurden mit 2×10^6 , 2×10^7 bzw. 2×10^8 Schafererythrocyten intraperitoneal immunisiert. Drei weitere Gruppen von Mäusen erhielten 10 Min. vor Immunisierung mit 2×10^6 , 2×10^7 bzw. 2×10^8 Schafererythrocyten 2 mg Polyacrylsäure intraperitoneal appliziert. In einer anderen Versuchsreihe wurden zwölf Mäuse im Alter von sieben Wochen thymektomiert. Eine Woche später wurden sechs thymektomierte Tiere mit 2×10^6 Schafererythrocyten immunisiert, die anderen sechs thymektomierten Tiere erhielten vor Immunisierung mit 2×10^6 Schafererythrocyten 2 mg Polyacrylsäure intraperitoneal verabreicht. Seren wurden durch Herzpunktion 96 Std. nach Versuchsanfang gewonnen. Anschließend wurden die Tiere durch Dekapitation getötet, die Milz entnommen und in üblicher Weise in der Kälte Milzzellsuspensionen bereitet.

Der Anti-Schafererythrocyten-Hämolysin-Titer in den Seren wurde nach TALIAFERRO und TALIAFERRO (22) bestimmt. Die Anzahl der gegen die Schafererythrocyten gerichteten 19 S antikörperbildenden Milzzellen wurde mit der direkten Methode nach JERNE und Mitarbeiter (23) bestimmt. Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte nach WILCOXON. Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von 20000–30000 wurde verwendet (21).

Ergebnisse und Diskussion

Wie Tabelle 1 zeigt, ist die Wirkung von Polyacrylsäure auf die Anzahl der antikörperbildenden Zellen in der Milz von der Antigendosis abhängig. Bei Immunisierung mit einer sehr niedrigen Antigendosis (2×10^6 Schafererythrocyten) sind praktisch keine antikörperbildenden Zellen in der Milz, die signifikant über die der nicht immunisierten Tiere hinausgehen würden, nachzuweisen, d. h. es ist keine primäre Immunantwort feststellbar. In Gegenwart des Polyanions kommt es dagegen zu einer 260fachen Erhöhung der Anzahl der antikörperbildenden Zellen auf die gesamte Milz, bzw. zu einer 115fachen Erhöhung der Anzahl der antikörperbildenden Zellen auf 10^6 Milzzellen bezogen.

Mit 2×10^7 Schafererythrocyten ist eine Primärantwort induziert worden, aber auch hier ist noch eine signifikante Erhöhung der Anzahl der antikörperbildenden Zellen um das drei- bis vierfache festzustellen, wenn man die Anzahl der antikörperbildenden Zellen auf die gesamte Milz bezieht. Auf 10^6 Milzzellen bezogen, ist jedoch kein signifikanter Unterschied festzustellen. Dieses Ergebnis entspricht dem von uns schon früher beschriebenen Befund (21). Dieser Befund ist nicht verwunderlich, da Polyacrylsäure (Tab. 2) auch die

Tab. 1
Anzahl der antikörperbildenden Zellen ($\times 10^6$) pro Milz in Abhängigkeit von der Antigendosis mit und ohne Polyacrylsäure-Behandlung

Antigendosis/Maus Schafererythrocyten	Behandlung	n ¹⁾	Antikörperbildende Zellen $\times 10^6$ /Milz	\bar{x}
2×10^6	ohne	12	0,13; 0,18; 0,34; 0,16; 0,70; 0,35; 0,26; 0,90; 0,12; 0,19; 0,80; 0,60	0,17
	mit	12		
2×10^7	ohne	12	27; 16; 12; 28; 23; 19; 17; 15; 29; 25; 19; 29; 59; 49; 73; 68; 57; 69; 72; 49; 45; 78; 69; 75;	22
	mit	12		
2×10^8	ohne	12	101; 110; 127; 137; 95; 130; 121; 123; 99; 97; 130; 135; 80; 91; 130; 137; 150; 97; 90; 105; 117; 141; 89; 85;	117
	mit	12		

¹⁾ n = Anzahl der Tiere

Tab. 2
Abhängigkeit der Milzzellzahl bzw. des Milzgewichts von der Polyacrylsäure-Behandlung

Antigendosis/Maus Schafererythrocyten	n ¹⁾	ohne Polyacrylsäure		mit Polyacrylsäure	
2×10^6	12	Zellzahl/Milz $\times 10^6$		Zellzahl/Milz $\times 10^6$	
		Milzgewicht mg		Milzgewicht mg	
		112	188	272	256
		108	284	376	240
		108	236	304	384
		220	120	288	180
		170	150	279	320
		200	190	350	267
		\bar{x}	173	\bar{x}	292
					333
	12	111	187	422	288
		103	109	342	292
		279	211	485	452
		129	215	302	342
		145	188	256	270
		132	122	312	332
		\bar{x}	161	\bar{x}	341
					395

¹⁾ n = Anzahl der Tiere

Tab. 3
Abhängigkeit des Hämolysintiters (reziproker Wert) gegen Schafererythrocyten von der Polyacrylsäure-Behandlung

Antigendosis/Maus Schafererythrocyten	Behandlung	n ¹⁾	Hämolysintiter (größer als 8)	\bar{x}	Zahl der Antwortertiere
2×10^6	ohne	12	0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 0;	0	0
	mit	12	256; 64; 128; 32; 32; 256; 32; 64; 64; 128; 128; 128;	109	12
2×10^7	ohne	12	128; 8; 64; 64; 16; 128; 16; 64; 16; 128; 32; 16;	57	12
	mit	12	128; 128; 32; 256; 256; 32; 128; 128; 64; 64; 32; 128;	115	12
2×10^8	ohne	12	256; 512; 512; 512; 256; 256; 512; 256; 128; 128; 256; 512;	341	12
	mit	12	256; 256; 256; 256; 512; 512; 512; 256; 256; 512; 512; 128;	352	12

¹⁾ n = Anzahl der Tiere

Tab. 4
Anzahl der antikörperbildenden Zellen pro Milz und pro 10^6 Milzzellen bei 6 thymektomierten Mäusen mit und ohne Polyacrylsäure-Behandlung

Antigendosis/Maus Schafererythrocyten Polyacrylsäure-Behandlung	2×10^6		2×10^8	
	ohne		mit	
Antikörperbildende Zellen	pro Milz ($\times 10^3$)	pro 10^6 Milzzellen	pro Milz ($\times 10^3$)	pro 10^6 Milzzellen
	0,38	1,8	77	157
	0,04	0,2	29	68
	0,22	0,8	16	60
	0,27	2,0	66	200
	0,11	0,4	102	184
	0,16	1,0	22	45
\bar{x}	0,20	1,0	52	119

Anzahl der für das applizierte Antigen nicht kompetenten kernhaltigen Zellen in der Milz erhöht. Schließlich ist bei einer optimalen Antigendosis, welche in unserem System bei 2×10^8 Schafererythrocyten pro Maus liegt, kein Effekt des Polyanions auf die Anzahl der antikörperbildenden Zellen mehr festzustellen.

Die zirkulierenden Anti-Schafererythrocyten-Antikörper im Serum verhalten sich ganz analog (Tab. 3). Während bei einer Antigendosis von 2×10^6 Schafererythrocyten keine der Mäuse nachweisbare Antikörpertiter im Serum aufweist, zeigen alle mit Polyacrylsäure vorbehandelten Mäuse eine Immunantwort. Bei einer Antigendosis von 2×10^7 Schafererythrocyten antworteten alle Mäuse der Kontrollgruppe, die mit Polyacrylsäure vorbehandelten Tiere weisen jedoch gegenüber den Kontrolltieren einen signifikant erhöhten Antikörpertiter auf. Bei der optimal immunisierenden Antigendosis ist kein signifikanter Unterschied zwischen immunisierten und immunisierten, mit Polyacrylsäure behandelten Mäusen mehr festzustellen.

Nachdem wir in einer vorangegangenen Arbeit (21) eine leichte Thymusinvolution und ein Absinken der Thymocytenzahl im Thymus bei mit Polyacrylsäure behandelten Mäusen beobachtet haben, wurde der Einfluß von Polyacrylsäure auf thymektomierte und immunisierte, bzw. thymektomierte, mit Polyacrylsäure nicht vorbehandelte immunisierte Mäuse untersucht. Wie Tabelle 4 zeigt, induziert Polyacrylsäure auch bei thymektomierten Tieren eine gleich starke Immunantwort wie bei nicht thymektomierten Tieren und erhöht auch die Anzahl der kernhaltigen Zellen in der Milz (Tab. 5), so daß eine Mobilisation von „geschulten“ T-Zellen aus dem Thymus und ihr Ein-

Tab. 5
Abhängigkeit der Milzzellzahl bzw. des Milzgewichtes von der Polyacrylsäure-Behandlung bei 6 Thymektomierten Tieren

Antigendosis/Maus Schafererythrocyten	ohne Polyacrylsäure		mit Polyacrylsäure	
2×10^6	Zellzahl/ Milz $\times 10^6$	Milz- gewicht mg	Zellzahl/ Milz $\times 10^6$	Milz- gewicht mg
	212	175	492	461
	206	166	420	285
	264	146	264	418
	130	106	330	307
	308	150	558	418
	166	120	492	439
\bar{x}	214	143	426	388

wandern in die Milz als eine mögliche Ursache der Induktion der Immunantwort durch Polyacrylsäure ausscheidet.

Die in diesen Untersuchungen erfaßten Antikörper gehören der 19 S-Klasse an. Mit diesen Versuchen allein wäre nicht auszuschließen, daß unter Umständen Polyacrylsäure die 7 S-Antikörperbildung hemmt und deshalb in einem positiven Feed-back Mechanismus (24) die 19 S-Antikörperbildung stimuliert. Untersuchungen an Ratten zeigten jedoch (25), daß Polyacrylsäure bei mit Schafererythrocyten immunisierten Tieren sowohl die 19 S- als auch die 7 S-Anti-Schafererythrocyten-Antikörperbildung zeitlich vorverlegt und beides unter bestimmten Bedingungen, nämlich bei niedrigen Antigendosen, bis auf das 50fache steigert. Wie Vorversuche zeigten, sind sehr niedrige Dosen, nämlich schon $30 \mu\text{g}$ Polyacrylsäure pro Maus, in der Lage, die Immunantwort in unserem System zu erhöhen. Daß Polyacrylsäure qualitativ und quantitativ anderen Polyanionen vom Typ der Polyribonuclein-

säuren überlegen ist, liegt möglicherweise daran, daß sie nicht oder wesentlich langsamer metabolisiert wird als diese Polyribonucleinsäuren. Für diese Möglichkeit spricht, daß einsträngige Homopolyribonucleinsäuren in vivo unwirksam sind und schneller metabolisiert werden als die entsprechenden doppelsträngigen wirksamen Homopolymeren (19). Die Unterschiede zwischen der von uns beobachteten *Vorverlegung und zusätzlichen Erhöhung* der Immunantwort bei „hoch Antwoarter“-Tieren durch Polyacrylsäure und der von l. c. (19, 20, 26) beschriebenen, durch homopolymere Nucleinsäuren verursachten Vorverlegung der Antikörperbildung ohne oder ohne nennenswerte Erhöhung der Immunantwort liegen möglicherweise darin begründet, daß die anderen Autoren mit demselben System wie wir, jedoch mit zu hohen Antigendosen von 10^8 und 10^9 Schaferthryocyten gearbeitet haben, Antigendosen also, bei denen auch Polyacrylsäure die Immunantwort nicht mehr erhöhen kann (Tab. 1).

Bis heute ist die Immunologie mit der Frage beschäftigt, welche Zellarten bei der Antikörperbildung beteiligt sind. Auf der einen Seite steht fest, daß mindestens zwei distinkte Zelltypen vorhanden sein müssen, die sogenannten T-Zellen mit einer gewissen Spezifität für den „Carrier“ (8, 9) und die sogenannten B-Zellen mit Antikörper- oder antikörperähnlichen Determinantenspezifischen Rezeptoren an der äußeren Zellmembran ausgestattet. Betrachten wir aber die Experimente, die zu dieser Zwei-Zell-Theorie geführt haben kritisch, so lassen sich Zweifel an der Stichhaltigkeit der Argumentation nicht ohne weiteres ausräumen. Die Zwei-Zell-Theorie stützt sich im wesentlichen darauf, daß neonatal thymektomierte Mäuse zur Antikörperbildung nicht in der Lage sind, wenn man sie mit hohen Röntgenstrahlendosen behandelt und anschließend mit von synergetischen Tieren stammenden Knochenmarkzellen allein oder mit synergetischen Thymuszellen allein rekonstituiert. Rekonstituiert man jedoch die Tiere mit Thymus- und Knochenmarkzellen, so sind die Tiere in der Lage, Antikörper zu produzieren. Diese Versuche sind als ein legitimer Beweis für die Notwendigkeit der Thymuszellen zu werten, beweisen aber keineswegs, daß lediglich die sogenannten B-Zellen als zweiter Zelltyp notwendig sind. Die Knochenmarkzellen enthalten ja nicht nur Stamm- beziehungsweise Vorläuferzellen für die B-Zellen, sondern unter anderem auch für die Makrophagen.

Eine Reihe von Versuchen läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß Makrophagen für die Induktion der Immunantwort mitverantwortlich sein könnten: So sind z. B. vier Tage alte C57B1/Mäuse nicht in der Lage, Antikörper gegen Schaferthryocyten zu bilden. Appliziert man ihnen jedoch synergetische lebensfähige Makrophagen von ausgewachsenen Tieren, so sind sie zur Antikörperbildung befähigt (27).

Trotz dieser und einer Reihe anderer positiver, aber auch negativer bei GLOBERSON und FELDMAN (28) zusammengefaßter Befunde ist ihre Notwendigkeit für eine normale Immunantwort nicht eindeutig geklärt.

Für die Antikörperbildung sind also mit Sicherheit mindestens zwei, nämlich B-Zellen und „Helferzellen“, wozu mit Sicherheit die T-Zellen, aber auch noch eine dritte Zellart, wahrscheinlich die Makrophagen gehören, erforderlich. Welche Rolle spielen aber dabei die „Helferzellen“? Wie kann ein Kontakt einer Antigen-determinanten mit dem antikörperähnlichen Rezeptor an der Membran der B-Zelle diese zur Differenzierung und Proliferation veranlassen? Denn offenbar ist ein Kontakt des B-Zellen-Rezeptors mit der entsprechenden Antigen-determinante allein ohne „Helferzellen“ nicht dazu in der Lage.

Natürliche doppelsträngige Ribonucleinsäuren, künstliche doppelsträngige Homopolymerenucleinsäuren, Polyacrylsäure und eine Reihe anderer Polyanionen (29, 30, 31) sind als potente Interferoninduktoren bekannt. Gerade Polyacrylsäure ist im Gegensatz zu Polyadenyl-Polyuridylsäure, welche nur eine kurzfristige Interferoninduktion verursacht, zu einer mehrere Wochen anhaltenden Induktion der Interferonproduktion befähigt. Es ist auffallend, daß alle diese Polyanionen gleichzeitig in der Lage sind, auch die Antikörperbildung zu induzieren und daß gerade der potente Interferoninduktor Polyacrylsäure in unserem System zu einer so dramatischen Induktion der Antikörperbildung führt.

Die B-Zellen müssen zu irgendeinem Zeitpunkt ihre in und an der äußeren Zellmembran vorhandenen antigendeterminanten spezifischen Rezeptoren, welche Antikörpurnatur besitzen, synthetisiert haben. Es wäre denkbar, daß diese Zellen in Abwesenheit von dem spezifischen Antigen durch einen Inhibitor oder Repressor in ihrer Weiterdifferenzierung, Proliferation und anschließenden Produktion des betreffenden Antikörpers gehemmt sind.

Eine mögliche Interpretation unserer Ergebnisse wäre, daß eine der „Helferzellen“, die T-Zelle oder der Makrophage, eine polyanionische Substanz unter Antigeneinfluß produziert und/oder freisetzt. Die Produktion und/oder Abgabe dieses Polyanions würde von der Antigenmenge abhängen. Das Polyanion könnte in einer von BRAUN (32) vorgeschlagenen Weise nur in die kompetente B-Zelle eindringen, welche durch Kontakt ihres spezifischen Rezeptors mit dem Antigen im Gegensatz zu anderen nicht kompetenten B-Zellen für das Polyanion permeabel wäre. Der von BRAUN vorgeschlagene Mechanismus sieht im Gegensatz zu dem von uns vorgeschlagenen vor, daß das Antigen selbst durch Makrophagen phagozytiert und in den Makrophagen in eine immunogene Form gebracht werden muß. Dieses ist jedoch nicht möglich, nachdem nachgewiesen wurde, daß die B-Zelle mit dem völlig intakten Antigendeterminanten reagieren muß (33).

In dem von uns vorgeschlagenen Mechanismus würden zwei getrennte Vorgänge ablaufen. Ein Anteil der intakten Antigenmenge reagiert mit seiner determinanten Gruppe mit den Rezeptoren der B-Zellen und den „Carrier“-spezifischen T-Zellen. Ein anderer Anteil des Antigens setzt aus der „Helferzelle“ (T-Zelle

oder Makrophage) den unspezifischen Induktor und oder Derepressor polyanionischer Natur frei, welcher dann auf die von BRAUN vorgeschlagene Art und Weise in die kompetenten B-Zellen eindringt und diese Zellen in einer gewissen Analogie zu der Interferoninduktion enthemmt. Es ist allerdings die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß die Wirkung des Polyanions indirekt über die B-Zellen-Membran durch einen noch unbekannten Mechanismus erfolgt.

Bei diesem von uns vorgeschlagenen Mechanismus würde bei einer suboptimalen Antigendosis zu wenig Induktor/Derepressor aus der(n) „Helferzelle(n)“ freigesetzt werden, welcher aber durch unser Polyanion ersetzt würde und deshalb auch bei einer Antigendosis, die zu keiner Primärantwort führt, eine Immunantwort induziert. Bei optimal hohen Antigendosen dagegen ist der Induktor/Derepressor in ausreichenden Mengen in der(n) „Helferzelle(n)“ produziert und/oder freigesetzt, und der begrenzten Anzahl von kompetenten B-Zellen zugeführt worden, so daß eine zusätzliche Wirkung des Polyanions nicht zu erwarten wäre. Die zeitliche Vorverlegung der Immunantwort auch bei optimalen Antigendosen könnte so gedeutet werden, daß die Produktion und/oder Freisetzung des Induktors/Derepressors durch die „Helferzelle(n)“ eine gewisse Zeit erfordert, so daß vorzeitige zusätzliche Zuführung des Polyanions die Enthemmung der B-Zelle schon ver-

früht einleiten könnte. Schon zu einem Zeitpunkt, wo der natürliche Induktor/Derepressor noch nicht oder in noch nicht ausreichender Menge zur Verfügung steht.

Eine andere mögliche Interpretation unserer Ergebnisse wäre, daß das Polyanion entweder zu einer bevorzugten Proliferation oder funktionellen Aktivierung der „Helferzellen“, sei es der T-Zellen oder der Makrophagen, führt oder bevorzugt die Anzahl der kompetenten B-Zellen erhöht.

Eine dritte Möglichkeit besteht darin, daß das Polyanion „Memory-Zellen“, die bei suboptimalen Antigendosen vermehrt entstehen, zur weiteren Differenzierung und Proliferation zu antikörperbildenden Zellen getrieben hat.

Bis heute ist zwar nicht eindeutig geklärt, ob „Memory-Zellen“ von der T-Zellen oder von der B-Zellenpopulation abstammen. Es scheint jedoch wahrscheinlicher zu sein, daß sie zu der B-Zellenpopulation zu rechnen sind, die bei zu niedrigen Antigendosen zwar proliferiert, aber nicht zu antikörperbildenden Zellen differenzieren konnte. Auch in diesem Fall wäre es möglich, daß sie durch Polyanionen in dem von uns vorgeschlagenen Mechanismus zur antikörperbildenden Zelle übergeführt werden.

Experimente zur Klärung der hier aufgezeigten möglichen Mechanismen sind in Vorbereitung.

Literatur

1. CLAMAN, H. N., E. A. CHAPERON und R. F. TRIPLETT, J. Immunol., Baltimore 97, 828 (1966). — 2. MOSIER, D. E., Science, Washington 158, 1573 (1967). — 3. MOSIER, D. E. und L. W. COPPLESON, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 61, 542 (1968). — 4. RAIDT, D. J., R. I. MISHELL und R. W. DUTTON, J. exper. Med. 128, 681 (1968). — 5. MOSIER, D. E., F. W. FITCH, D. A. ROWLEY und A. J. S. DAVIES, Nature, London 225, 276 (1970). — 6. SHORTMAN, K., E. DIENER, P. RUSSEL und W. D. AMSTRONG, J. exper. Med. 131, 461 (1970). — 7. MILLER, J. F. A. P., Excerpta Medica International Congress Series 1970 (im Druck). — 8. MITCHISON, N. A., R. B. TAYLOR und K. RAJEWSKY, in Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure. Editor: J. Sterzl. Publ. House, Czech. Acad. Sci. 1970 (im Druck). — 9. RAJEWSKY, K., V. SCHIRMACHER, S. NASE und N. K. JERNE, J. exper. Med. 128, 839 (1968). — 10. WIGZELL, H. und B. ANDERSSON, J. exper. Med. 129, 23 (1969). — 11. ADA, G. L. and P. BYRT, Nature, London 222, 1291 (1969). — 12. PLOTZ, P. H., Nature, London 223, 1373 (1969). — 13. MITCHELL, G. F. und J. F. A. P. MILLER, J. exper. Med. 128, 821 (1968). — 14. NOSSAL, G. Y. V., A. CUNNINGHAM, G. F. MITCHELL und J. F. A. P. MILLER, J. exper. Med. 128, 839 (1968). — 15. FISHMAN, M. und F. L. ADLER, Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology 32, 343 (1967). — 16. UNANUE, E. R. und J. C. CEROTTINI, Seminars in Hematology 7, 225 (1970). — 17. HECHTEL, M., T. DISHON und W. BRAUN, Proc. Soc. exper. Biol. Med. N. Y. 120, 728 (1965). — 18. WINCHURCH, R. und W. BRAUN, Nature, London 223, 843 (1969). — 19. BRAUN, W. und M. NAKANO, Science, Washington 157, 819 (1967). — 20. MOZES, E., G. M. SHEARER, M. SELA und W. BRAUN, J. exper. Med. (1970) (im Druck). — 21. DIAMANTSTEIN, T., B. WAGNER und I. BEYSE, Nature, London (zur Publikation eingereicht). — 22. TALIAFERRO, W. H. und L. G. TALIAFERRO, J. Infect. Dis. Chicago 87, 37 (1950). — 23. JERNE, N. K., A. A. NORDIN und C. HENRY, in Conference on Cell Bound Antibodies. Editors: B. AMOS und H. KOPROWSKI, Seite 109, Wistar Institute Press, Philadelphia (1963). — 24. HENRY, C. und N. K. JERNE, in Nobel Symposium 3, on Gamma Globulins. Seite 421. Editor: J. KILLANDER. Almqvist & Wiksell, Stockholm. — 25. DIAMANTSTEIN, T., in Vorbereitung. — 26. TURNER, W., S. P. CHAN und M. A. CHIRIGOS, Proc. Soc. exper. Biol. Med. N. Y. 133, 334 (1970). — 27. BRAUN, W. und L. J. LASKY, Fed. Proc. 26, 642 (1967). — 28. GLOBERSON, A. und M. FELDMAN, J. exper. Med. 1970 (im Druck). — 29. FIELD, A. K., A. A. TYTELL, G. P. LAMPSON und M. R. HILLEMANN, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 58, 1004 (1967). — 30. REGELSON, W., Adv. exper. Med. Biol. 1, 315 (1967). — 31. REMINGTON, J. S. und T. C. MERIGAN, Nature, London 226, 361 (1970). — 32. BRAUN, W., in Nucleic Acids in Immunology. Editors: PLESCIA, O. J. und W. BRAUN, Springer, New York (1968). — 33. SELA, M., Naturwissenschaften 56, 209 (1969).

Prof. Dr. T. Diamantstein
1000 Berlin 45
Hindenburgdamm 30



Soeben erscheint:

Band 11 Hans Bender

Biologie und Biochemie der Mikroorganismen

Das wachsende Interesse an Mikroorganismen hat sich außerordentlich positiv auf die Lösung allgemeiner biologischer Probleme ausgewirkt: Die Fortschritte der molekularen Genetik, der Biochemie und der Biophysik (als übergeordnetem Begriff der Molekularbiologie) sind zu einem großen Teil mit Organismen erzielt worden, die man der Mikrobiologie zurechnet. Die Mikrobiologie hat deshalb einen wesentlichen Teil zum Fundament unseres biologischen Wissens beigesteuert.

Dieser Bedeutung angemessen ist die Fülle der Veröffentlichungen auf mikrobiologischem Gebiet. Es ist daher selbst einem Mikrobiologen kaum mehr möglich, den neuesten Stand der Kenntnisse auf dem Gesamtbereich seiner Wissenschaft zu überblicken. Das gilt in verstärktem Maße für Naturwissenschaftler anderer Fachrichtungen, sowie Studenten der Biologie und Chemie.

Das vorliegende Buch hat sich deshalb das Ziel gesetzt, in einer knappen Darstellung das Wesentliche dieses Gebietes zu behandeln, jedoch durch genügend Literaturangaben ein „Tiefgehen“ leicht zu ermöglichen. Es handelt sich dabei um einen gedrängten, zum Teil katalogisierenden Bericht über unsere heutigen Kenntnisse der Mikroorganismengruppe. Zur Abgrenzung des Gesamtgebietes dienen Ausführungen über die systematische Stellung, die morphologischen Charakteristika und die Handhabung der Mikroorganismen im Laboratorium; zu den Schwerpunkten gehören die Leistungen und die Regulationsmechanismen der mikrobiellen Zelle.

1970. XIV, 313 Seiten mit 35 Abbildungen und 15 Tabellen.
Broschiert DM 24,—.

Ein Sonderprospekt sowie ein Sammelprospekt über die Reihe „Chemische Taschenbücher“ steht zur Verfügung.

**VERLAG CHEMIE · GMBH
WEINHEIM/BERGSTR.**



Soeben erscheint:

Band 9 Gerd Wedler Adsorption

Eine Einführung in die Physisorption und Chemisorption

Das vorliegende Buch gibt eine Einführung in das Gebiet der Adsorption. Der Autor hat dabei bewußt darauf verzichtet, eine ins Detail gehende Behandlung der einzelnen Adsorptionssysteme zu geben. Vielmehr dienen nur wenige Systeme dazu, die prinzipiellen Fragen zu erörtern und zu zeigen, wie aus der Untersuchung der Adsorptionsphänomene ein Einblick in die Bindungsverhältnisse im Adsorbat gewonnen werden kann. Außerdem soll verdeutlicht werden, in welcher Weise sich physikalische und chemische Eigenschaften der Festkörperoberfläche durch die Adsorption von Fremtteilchen beeinflussen lassen. Zahlreiche Literaturhinweise erleichtern den an speziellen Fragen interessierten Lesern das Auffinden der einschlägigen Arbeiten. Die bis Anfang 1969 erschienenen Arbeiten konnten noch berücksichtigt werden. Im einzelnen sind folgende Probleme behandelt: Grundzüge der Thermodynamik, Energetik und Kinetik der Adsorption; Experimentelle Grundlagen; Adsorptionseffekte und ihre Bedeutung für die Charakterisierung des Adsorbats; Systematik der Adsorptionssysteme; Theorie der Chemisorption; Adsorption und heterogene Katalyse.

1970. VIII, 224 Seiten mit 75 Abbildungen und 9 Tabellen.
Brosch. DM 24,—.

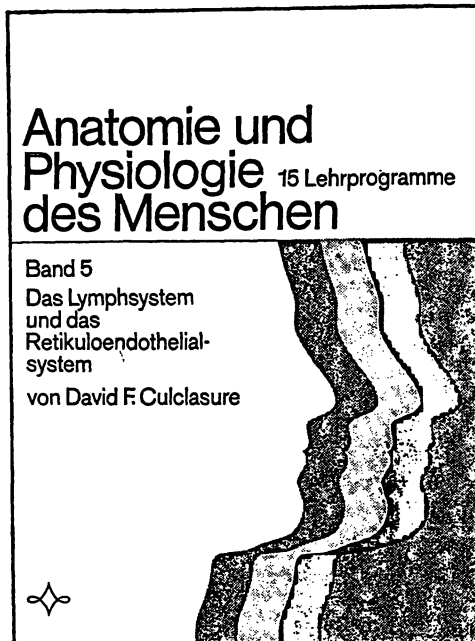
Ein Sonderprospekt sowie ein Sammelprospekt über die Reihe stehen auf Wunsch kostenlos zur Verfügung.

**VERLAG CHEMIE · GMBH
WEINHEIM/BERGSTR.**

Anatomie und Physiologie des Menschen

15
Lehrprogramme
von
D. F. Culclasure

Soeben erscheinen:



Band 5: Das Lymphsystem und das Retikuloendothelialsystem

Aus dem Amerikanischen übertragen von W. Hahn. 1970. XIX, 107 Seiten mit 15 Abbildungen. Broschiert DM 9,80* / 12,50.

Band 8: Nieren und ableitende Harnwege

Aus dem Amerikanischen übertragen von W. Puhl. 1970. XX, 134 Seiten mit 23 Abbildungen. Broschiert DM 9,80* / 12,50.

Band 9: Die Fortpflanzungsorgane

Aus dem Amerikanischen übertragen von W. Hahn. 1970. XIX, 154 Seiten mit 41 Abbildungen. Broschiert DM 9,80* / 12,50.

Band 10: Die Fortpflanzung des Menschen

Aus dem Amerikanischen übertragen von K. Schulitz. 1970. XIX, 136 Seiten mit 26 Abbildungen. Broschiert DM 9,80* / 12,50.

* Der Vorzugspreis gilt nur bei Abnahme des 15-bändigen Gesamtwerkes.

Auf Wunsch übersenden wir Ihnen gern unseren Sonderprospekt.

Nach einer modernen Methode leichter und rationeller zu lernen, diese Möglichkeit bietet das Lehrprogramm „Anatomie und Physiologie des Menschen“ Medizin-Studenten und in medizinischen Hilfsberufen tätigen. Der Stoff ist so aufgebaut, daß er zugleich als Lehrmeister fungiert und der Lernende den Eindruck gewinnt, mit (s)einem Privatlehrer zu arbeiten. Die Themen sind in kleine logische Lernschritte aufgeteilt, deren Aufeinanderfolge jedem individuellen Lernbedarf angepaßt werden kann. Zeigt sich nämlich der Lernende mit einem vorgegebenen Thema vertraut, findet er automatisch Zugang zu weiterem Lehrstoff. Kann er andererseits aus der in einem Lernschritt oder einer Themenfolge gegebenen Information keine klare Konzeption erarbeiten, wird ihm zusätzliches Material zugewiesen. Dieses Verfahren wird als innere Programmierung bezeichnet. Jeder Lernschritt endet mit einer Auswahl themenbezogener Fragen, deren Antwortmöglichkeiten zugeordnet sind. Das Programm ist so aufgebaut, daß es nur dann Zugang zu neuen Informationen bietet, wenn der vorangegangene Lehrstoff sicher beherrscht wird. Auf diese Weise wird sichergestellt, daß sich der Lernende den Stoff wirklich aneignet und ihn nicht nur gelesen hat.

Das Lehrprogramm „Anatomie und Physiologie des Menschen“ wird insgesamt 15 Bände umfassen, von denen vier soeben erschienen sind.

Bei Abnahme der kompletten, 15bändigen Reihe ermäßigt sich der Preis, damit wird die Anschaffung des Werkes erleichtert.

In Vorbereitung befindliche Lehrprogramme:

Band 1: Die Zelle · Band 2: Das Skelett · Band 3: Das Muskelsystem · Band 4: Das Gefäßsystem · Band 6: Das Atmungssystem · Band 7: Das Verdauungssystem · Band 11: Das Endocrinsystem · Band 12: Das Ernährungs- und Stoffwechselsystem · Band 13: Das Nervensystem · Band 14: Die Sinnesorgane · Band 15: Die Haut



VERLAG CHEMIE GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.